

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40224 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07K 16/18; G01N 33/68; C07K 16/46**
- (43) Date de publication : **31.05.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **40224**
- (22) Date de Dépôt : **08.07.2015**
- (30) Données de Priorité : **10.07.2014 US 201462022952 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/065633 08.07.2015**
- (71) Demandeur(s) :
- **Eisai R&D Management Co., Ltd., 4-6-10 Koishikawa Bunkyo-ku Tokyo 112-8088 (JP)**
 - **BioArctic AB, Warfvings väg 35 112 51 Stockholm (SE)**
- (72) Inventeur(s) : **NERELIUS, Charlotte ; LAUDON, Hanna ; SIGVARDSON, Jessica**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15738876.0**
-
- (54) Titre : **ANTICORPS SE LIANT AUX PROTOFIBRILLES ASS AMÉLIORÉS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne le peptide bêta amyloïde (A β) et, plus spécifiquement, des anticorps se liant à des protofibrilles A β et leur utilisation à des fins thérapeutiques et/ou pour le traitement prophylactique de la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles associés à l'agrégation des protéines A β . En outre, l'invention peut se rapporter au diagnostic de telles maladies, ainsi qu'au suivi de la progression de la maladie grâce à l'utilisation des anticorps de l'invention. En outre, l'invention peut se rapporter à un usage vétérinaire des anticorps de l'invention.

Revendications

1. Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène, comprenant :
 - (a) une chaîne légère variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 12 ; et une chaîne lourde variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 16 ;
 - (b) une chaîne légère variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 9 ; et une chaîne lourde variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 15 ;
 - (c) une chaîne légère variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 10 ; et une chaîne lourde variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 15 ;
 - (d) une chaîne légère variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 11 ; et une chaîne lourde variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 15 ;
 - (e) une chaîne légère variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 12 ; et une chaîne lourde variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 15 ;
 - (f) une chaîne légère variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 9 ; et une chaîne lourde variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 16 ;
 - (g) une chaîne légère variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 10 ; et une chaîne lourde variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 16 ; ou
 - (h) une chaîne légère variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 11 ; et une chaîne lourde variable comprenant une séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 16.

2. Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1, où l'anticorps ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène comprend une région constante de chaîne lourde d'IgG.

3. Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, pour une utilisation en thérapie.

4. Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, pour une utilisation dans le traitement et/ou la prophylaxie de la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles associés à une agrégation de protéine A β , tels qu'un traumatisme crânien (TC), une démence à corps de Lewy (DCL), le syndrome de Down (SD), la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une démence frontotemporale, les tauopathies, une amyloïdose systémique, l'athérosclérose et la

démence liée à la maladie de Parkinson (DMP).

5. Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, pour une utilisation dans une méthode de réduction de la quantité de protofibrilles d'A β chez un sujet, comprenant l'administration audit sujet d'une quantité efficace, du point de vue thérapeutique, de l'anticorps ou du fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2.

6. Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, pour une utilisation dans une méthode de mesure de la quantité de protofibrilles d'A β et/ou de protéine A β agrégée chez une personne, comprenant la mise en contact d'un tissu ou fluide corporel de la personne, *in vivo*, avec l'anticorps ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, et la mesure de la quantité d'anticorps ou de fragment de celui-ci se liant à un antigène lié auxdites protofibrilles d'A β et/ou à ladite protéine A β agrégée.

7. Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, pour une utilisation dans une méthode de diagnostic de la maladie d'Alzheimer chez des personnes ayant ou risquant de développer la maladie, comprenant la mise en contact d'un tissu ou fluide corporel de la personne, *in vivo*, avec l'anticorps ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, et la mesure de la quantité dudit anticorps lié à la protéine A β agrégée.

8. Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, pour une utilisation dans une méthode de diagnostic d'un traumatisme crânien (TC), d'une démence à corps de Lewy (DCL), d'un syndrome de Down (SD), d'une sclérose latérale amyotrophique (SLA), d'une démence frontotemporale, de tauopathies, d'une amyloïdose systémique, d'une athérosclérose et d'une démence liée à la maladie de Parkinson (DMP) chez des personnes ayant ou risquant de développer l'une quelconque desdites maladies, comprenant la mise en contact d'un tissu ou fluide corporel de la personne, *in vivo*, avec l'anticorps ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, et la mesure de la quantité dudit anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène lié à la protéine A β agrégée.

9. Composition pharmaceutique comprenant l'anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, conjointement avec un excipient et/ou des diluants pharmaceutiquement acceptables.

10. Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, pour un usage vétérinaire.

11. Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène ayant une affinité vis-à-vis des protofibrilles d'A β , où l'anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène comprend une chaîne légère variable comprenant la séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 12 et une chaîne lourde variable comprenant la séquence d'acides aminés telle qu'indiquée dans la SEQ ID NO : 16.

- 12.** Anticorps selon la revendication 11, où l'anticorps ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène comprend une région constante de chaîne lourde d'IgG.
- 13.** Composition pharmaceutique comprenant l'anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 11 ou la revendication 12, conjointement avec un excipient et/ou diluant pharmaceutiquement acceptable.
- 14.** Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 11 ou la revendication 12, pour une utilisation dans une méthode de réduction de la quantité de protofibrilles d'A β chez un sujet, comprenant l'administration audit sujet d'une quantité efficace, du point de vue thérapeutique, de l'anticorps ou du fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 11 ou la revendication 12.
- 15.** Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 11 ou la revendication 12, pour une utilisation dans une méthode de traitement de la maladie d'Alzheimer ou d'un autre trouble associé à une agrégation de protéine A β chez un sujet ayant ladite maladie ou ledit trouble, comprenant l'administration audit sujet d'une quantité efficace, du point de vue thérapeutique, de l'anticorps ou du fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 11 ou la revendication 12.
- 16.** Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 11 ou la revendication 12, pour une utilisation dans une méthode de traitement de la maladie d'Alzheimer chez un sujet ayant la maladie d'Alzheimer, comprenant l'administration audit sujet d'une quantité efficace, du point de vue thérapeutique, de l'anticorps ou du fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 11 ou la revendication 12.
- 17.** Anticorps ou fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 11 ou la revendication 12, pour une utilisation en thérapie.
- 18.** Méthode *in vitro* pour mesurer la quantité de protofibrilles d'A β et/ou de protéine A β agrégée chez une personne, comprenant la mise en contact d'un tissu ou fluide corporel de la personne, *in vitro*, avec l'anticorps ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, et la mesure de la quantité d'anticorps ou de fragment de celui-ci se liant à un antigène lié auxdites protofibrilles d'A β et/ou à ladite protéine A β agrégée.
- 19.** Méthode *in vitro* pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer chez des personnes ayant ou risquant de développer la maladie, comprenant la mise en contact d'un tissu ou fluide corporel de la personne, *in vitro*, avec l'anticorps ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, ou un fragment de celui-ci, et la mesure de la quantité dudit anticorps lié à la protéine A β agrégée.
- 20.** Méthode *in vitro* pour diagnostiquer un traumatisme crânien (TC), une démence à corps de Lewy (DCL), un syndrome de Down (SD), une sclérose latérale amyotrophique (SLA), une démence frontotemporale, des tauopathies, une amyloïdose systémique, une athérosclérose et une démence liée à la maladie de Parkinson (DMP) chez des personnes ayant ou risquant de développer l'une

quelconque de ces maladies, comprenant la mise en contact d'un tissu ou fluide corporel de la personne, *in vitro*, avec l'anticorps ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène selon la revendication 1 ou la revendication 2, et la mesure de la quantité dudit anticorps ou dudit fragment de celui-ci se liant à un antigène lié à la protéine A β agrégée.